INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº52

BUSCA REALIZADA EM 16 DE JUNHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 8 ARTIGOS E 15 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

SUMÁRIO

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE \ EUA

Neste estudo, os pesquisadores selecionaram pacientes com COVID-19, previamente confirmados em laboratório (por PCR), como possíveis doadores de plasma convalescente. Após verificação da infecção primária pela equipe médica, os intervalos em que os pacientes ficaram livre dos sintomas da COVID-19 foram determinados. Os doadores elegíveis precisavam estar livres dos sintomas por, no mínimo, 14 dias antes da doação. Os doadores em potencial que relataram estar livres de sintomas por pelo menos 14 dias, mas menos de 28 dias, foram submetidos a novos testes de PCR. Os que relataram mais de 28 dias sem sintomas também foram elegíveis para doação, porém não houve realização de novos testes de PCR. Os autores informaram que 152 participantes em potencial foram selecionados, dos quais 5 se recusaram a participar da pesquisa, 54 eram inelegíveis e 93 foram recrutados; 86 de 93 pacientes completaram os testes. Como resultado, 11/86 (13%) ainda testaram positivos em uma mediana de 19 dias (variação de 12 a 24 dias) após a resolução dos sintomas. Os autores destacaram que os participantes positivos eram significativamente mais velhos que os negativos (média de 54 anos; IC95% 44, 63 *vs.* 42 anos; IC95% 38, 46; p = 0,024). Os valores da Ct foram significativamente inversamente associados à idade (β =-0,04, r_2 = 0,389, p = 0,04). O número de dias desde a recuperação dos sintomas não foi aparentemente diferente entre os participantes positivos e negativos. Como conclusão, os autores afirmaram ter encontrado evidências de presença viral persistente nas secreções nasofaríngeas, mais de duas semanas após a resolução dos sintomas da infecção confirmada por SARS CoV-2. Esta persistência foi mais comum em participantes mais velhos, e a carga viral foi maior entre os participantes positivos mais idosos. Segundo os autores, esses resultados enfatizam a necessidade de testar doadores de plasma convalescente com menos de 28 dias após a resolução dos sintomas.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* 07/11 critérios foram atendidos. Trata-se de uma coorte sem grupo controle. O tempo para resolução dos sintomas da COVID-19 foi autorreferido pelos participantes. Não foi informado se fatores de confusão foram identificados e considerados nas análises, nem se estratégias para lidar com esses possíveis fatores de confusão foram utilizadas. Em adição, os próprios autores alertam que o RNA detectável nas amostras de secreções dos participantes não é a mesma coisa que a presença de virions infecciosos, embora o teste de ácido nucleico seja o único método rápido e amplamente disponível para detectar a COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA E METFORMINA

ESTUDO TRANSVERSAL DE FARMACOVIGILÂNCIA \ FRANÇA E REINO UNIDO

Uma publicação recente não revisada por pares descreveu toxicidade fatal da hidroxicloroquina (ou cloroquina) em associação com a metformina em camundongos. Tais resultados levaram os autores a investigar essa possível interação medicamentosa em humanos. O estudo foi realizado por

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL

meio do VigiBase, que registra os Relatórios de Segurança de Casos Individuais (ICSRs) de mais de 130 países. Os autores recuperaram registros entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2019 em pacientes com idade entre 18 e 64 anos. Realizou-se uma análise de desproporcionalidade (análise de caso/não caso), com casos sendo "resultados fatais" com hidroxicloroquina (ou cloroquina) e não casos, os outros ICSRs com hidroxicloroquina (ou cloroquina) isolada. Os dados apenas com esse medicamento foram comparados com a associação com metformina. Os resultados são apresentados como *reporting odds ratio* (ROR), um conceito semelhante ao OR em estudos de caso-controle. Dos ICSRs registrados, 10.771 envolveram hidroxicloroquina e 52 registrados como resultados fatais com este medicamento. Esses 52 ICSRs foram registrados principalmente em mulheres (78,8%), com 45 a 64 anos (55,8%). Entre esses, 30 foram descritos como suicídios completos. Com a metformina, foram encontradas 1.413 mortes (1083 suicídios), 58,6% nos homens, provenientes principalmente dos EUA (94,1%). A faixa etária mais frequente foi de 45 a 64 anos (65,6%). Foram registradas sete mortes com a associação hidroxicloroquina + metformina. Quatro foram observados em homens e seis foram registrados como suicídio. Para o total de notificações fatais, um valor de ROR de 57,7 (IC 95%: 23,9–139,3) foi associado à hidroxicloroquina + metformina em comparação à hidroxicloroquina isolada. Em comparação com a metformina isolada, a associação hidroxicloroquina + metformina foi associada à ROR 6,0 (IC 95%: 2,6–13,8). Após a exclusão de suicídios, resultados semelhantes foram obtidos para a associação hidroxicloroquina + metformina versus hidroxicloroquina isolada: ROR 15,8 (IC 95%: 2,1–120,6). Os autores concluem que a associação aumenta o risco de morte, principalmente, por suicídio. Dessa forma, trata-se de um alerta para pacientes diabéticos tratados com metformina que recebem hidroxicloroquina, seja como automedicação ou como uso *off-label* para COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação metodológica de estudos de farmacovigilância. Se considerado um estudo transversal, por analisar de forma descritiva uma base de dados e buscar associações, pode-se usar a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*. Dessa forma, 5 de 8 critérios foram atendidos. A limitações do estudo são: não descrever a população (relatórios de segurança) e locais de forma detalhada; não identificar fatores de confusão, nem estratégias para lidar com esses fatores.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *IRÃ*

Neste estudo, os autores relatam o caso de uma mulher de 42 anos de idade, que apresentou febre e tosse seca durante dois dias. Nenhuma anormalidade foi encontrada no exame físico, sua temperatura era de 38ºC e outros sinais vitais eram normais. A saturação de oxigênio foi de 98%. Os testes de laboratório revelaram elevação da lactato desidrogenase [LDH, 648 unidades/litro (U/L), normal: 140–280 U/L], nível de proteína C-reativa [PCR, 52 miligramas/litro (mg/L), normal: < 10 mg/L], aspartato aminotransferase [AST, 59 U/L, normal: 10–40 U/L], trombocitopenia e leucopenia (glóbulos brancos = 2600/microlitro, 31% de células linfocitárias). Sorologia para fator reumatoide,

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

fator antinuclear, anti-DNA, músculo anti-liso, e os anticorpos antimitocondriais foram negativos, bem como os anticorpos HBsAg e anti-HCV. Opacidade em vidro fosco bilateral discreto foi observada na tomografia computadorizada de pulmão. Devido aos achados clínicos e à pandemia de COVID-19, foi realizado o teste do *swab* nasofaríngeo, e o ácido nucleico do SARS-CoV-2 foi detectado por RT-PCR. Hidroxicloroquina (HCQ) 200 mg, duas vezes ao dia, foi iniciado e 500 mg de acetaminofeno, a cada 6 horas. Após dois dias, a paciente apresentou exantema maculopapular eritematoso pruriginoso e alvos lisos atípicos, que começaram na parte distal das extremidades superiores e rapidamente envolveram todo o corpo, e bolhas rasgadas que só eram vistas como úlceras na área orolabial. O sinal de Nikolsky era positivo. Desta forma, a paciente foi diagnosticada com a síndrome de Stevens-Johnson. Devido à probabilidade de uma reação medicamentosa, a HCQ foi descontinuada e o tratamento para COVID-19 foi alterado para lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) 400 mg duas vezes ao dia, loratadina 10 mg duas vezes ao dia e difenidramina 50 mg três vezes ao dia. Após cinco dias com o novo tratamento, a paciente recebeu alta. A pele estava escaldada e sem prurido na parte distal das extremidades superiores. Os autores concluem dizendo que, embora a HCQ pareça ser segura e tenha efeitos colaterais leves, a fronteira entre as doses terapêuticas e tóxicas é estreita e os distúrbios graves de seu uso podem ser fatais.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. Os autores descreveram superficialmente os dados demográficos e o histórico de saúde da paciente. Esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

REMDESIVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Esta revisão traz o status atual de patentes e progresso das pesquisas com remdesivir. Este medicamento foi desenvolvido para o tratamento de ebola pela Gilead Sciences por quase 10 anos e ainda permanece em ensaios clínicos. Durante o estudo fase III para ebola, a taxa de mortalidade não foi significativamente reduzida pelo tratamento com remdesivir, e o efeito curativo não alcançou diferença estatisticamente significante. Portanto, o desenvolvimento clínico do remdesivir foi suspenso até o surto de COVID-19. Estudos *in vitro* e em macacos mostraram que o remdesivir tem um forte efeito antiviral contra o SARS-CoV-2. Como o remdesivir é um candidato promissor contra a COVID-19, muitas empresas começaram pesquisas para desenvolver genéricos dele. No entanto, desde 2011, a fabricante solicitou 166 patentes relacionadas ao medicamento em 48 países, sendo concedidas 11 patentes em três famílias. Um estudo de fase I de remdesivir para COVID-19 não foi realizado, pois já ocorreu durante a epidemia de ebola. Três estudos de fase II estão sendo conduzidos. Os responsáveis são Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA-NIAID (NCT04280705), Organização Mundial da Saúde (SOLIDARITY) e Hospital Universitário de Oslo (NCT04321616). Sobre os estudos de fase III com o remdesivir para COVID-19, dois estão sendo conduzidos pela Gilead Sciences (NCT04292899; NCT04292730), dois pelas autoridades de saúde chinesas (NCT04257656; NCT04252664), que estão suspensos pela dificuldade de inclusão de participantes dado o controle da epidemia no país, e um pelo Instituto Nacional de Saúde e Pesquisa Médica (INSERM) da França (NCT04321616). Estudos para avaliar

eventos adversos e de acesso expandido também estão ocorrendo. O Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere iniciou um ensaio clínico (NCT04314817) de eventos adversos relacionados a terapias que estão sendo utilizadas para a COVID-19. O Comando de Pesquisa e Desenvolvimento Médico do Exército dos EUA e a Gilead Sciences iniciaram estudos de acesso ampliado ao remdesivir para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2 (NCT04302766; NCT04323761, respectivamente). É inegável que o desenvolvimento de medicamentos anti-SARS-CoV-2 eficazes em um curto período de tempo é desafiante e envolve riscos desconhecidos. No entanto, P&D e ensaios clínicos de outros medicamentos, além do remdesivir, também estão progredindo em paralelo. Cooperações entre pesquisadores, empresas farmacêuticas e médicos da linha de frente são necessárias para promover estudos com medicamentos relevantes.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores não descrevem a metodologia utilizada para selecionar os estudos incluídos nessa revisão. Os autores apresentam informações sobre marcos, propriedades intelectuais, mecanismos de ação, pesquisas pré-clínicas e clínicas, síntese química, farmacologia, toxicologia, farmacodinâmica e farmacocinética do remdesivir. Além disso, discutem perspectivas sobre o uso do remdesivir para o tratamento da COVID-19. Embora a revisão seja abrangente, os dados disponíveis ainda não são suficientes para esclarecer a atividade do remdesivir contra o SARS-CoV-2. Os resultados dos ensaios clínicos em andamento podem elucidar as perspectivas de uso desse medicamento para tratamento de pacientes com COVID-19.

PLASMA CONVALESCENTE

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O plasma convalescente (PC) pode ser benéfico para pacientes com a fase mais grave da COVID-19 de modo a prover mais habilidade em combater o vírus. As pessoas que tiveram a infecção por SARS-CoV-2 e que se recuperaram produziram anticorpos contra esse vírus. Desta forma, são esses anticorpos presentes no plasma que serão doados para pacientes com a COVID-19 em estágio grave. O plasma é coletado dos doadores a partir de um processo chamado aférese, no qual o plasma é separado, coletado e os outros componentes do sangue retornam ao corpo do doador. O plasma, por conter anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2, é usado em pacientes críticos com a doença. Além disso, há a hipótese de que possa ser usado como profilaxia em pacientes de alto risco expostos à COVID-19, embora não haja estudos controlados com grande número de pacientes para a profilaxia, estando, portanto, em andamento alguns estudos para o uso do PC em pacientes críticos. O PC é bem tolerado na maioria dos pacientes, sendo que o evento adverso mais comum é uma reação alérgica leve, e os mais sérios relacionados a problemas cardíacos, pulmonares e infecções. Como todos os produtos sanguíneos, o plasma convalescente é amplamente testado antes do seu uso. O sangue já filtrado é rastreado para compatibilidade com o tipo de sangue, bem como a presença de patógenos de infecções como hepatite B, C, HIV e muitas outras menos comuns. O SARS-CoV-2 não é transmitido pelo sangue e não há risco de transmissão de doadores recuperados. Os doadores devem estar por

pelo menos 14 dias livres de sintomas da COVID-19 e com um teste positivo para infecção por SARS-CoV-2 no passado, bem como atender a outros critérios de elegibilidades comuns à uma doação de sangue. Os autores trazem um apanhado geral sobre o plasma convalescente quanto aos riscos e potencial terapêutico. O artigo é direcionado aos doadores em potencial de plasma convalescente.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação metodológica *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers* 5/6 critérios foram atendidos. O campo de expertise dos autores não estava claramente descrito no artigo. Os autores descrevem informações conceituais sobre plasma convalescente, possíveis riscos e benefícios, bem como os pacientes a que essa terapia é direcionada. Eles usam como referência o manual de recomendação de uso compassivo do plasma convalescente da Administração Federal de Alimento e Medicamentos dos EUA.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo, os autores comentam que a busca urgente de prevenção e de tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2 se concentrou no desenvolvimento de vacinas, novos agentes antivirais , infusões de plasma convalescente e que os anticorpos monoclonais receberam menos atenção, embora os anticorpos neutralizantes sejam um componente-chave da imunidade protetora para a maioria das doenças virais. Afirmam que muitos grupos de pesquisa já isolaram anticorpos monoclonais, sejam de pacientes que se recuperaram da COVID-19 ou da epidemia de SARS em 2003 e que o principal alvo dos anticorpos monoclonais neutralizantes de SARS-CoV-2 é a glicoproteína que viabiliza a entrada viral nas células hospedeiras, podendo ser utilizados como prevenção ou tratamento da COVID-19. Quanto ao tratamento, mencionam que vários ensaios clínicos estão em andamento, e que uma limitação potencial do uso de anticorpos é a biodisponibilidade desconhecida de IgG infundida passivamente em tecidos afetados pela doença, especialmente nos pulmões. No que concerne à prevenção, defendem que infusão passiva de anticorpos monoclonais como profilaxia pré-exposição ou pós-exposição pode oferecer proteção imediata contra infecções que podem durar semanas ou meses. Assim, os autores concluem que os anticorpos neutralizantes têm um papel importante na proteção ou recuperação de muitas infecções virais e que o estabelecimento da eficácia terapêutica ou profilática dos anticorpos monoclonais seria um grande avanço no controle da pandemia da COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers* 6/6 critérios foram contemplados. Deve-se apontar que o artigo não é livre de potenciais conflitos, uma vez que um dos pesquisadores possui uma patente pendente relacionada a anticorpos para o coronavírus, assim como o método de aplicação. Além disso, outro autor é consultor de duas grandes indústrias farmacêuticas.

VACINAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

Esta revisão traz um resumo de vacinas candidatas contra SARS-CoV-2. As vacinas de ácido nucleico (DNA ou RNA) induzem resposta mediada por anticorpos quando os antígenos, codificados por ácidos nucleicos, são apresentados e expressos por uma célula. Sua eficácia, na prática, é insatisfatória e possui menor imunogenicidade, em comparação com vacinas inativadas e de vírus vivo atenuado. Já as vacinas de RNA são mais seguras do que as inativadas ou de subunidade proteica, porque estão livres do risco de contaminação pelo vírus ou de alguma proteína dele. Além disso, manifesta resposta imune semelhante à infecção natural. Até o momento, não existe vacina de RNA aprovada, mas está sendo submetida a ensaios clínicos. Sobre as vacinas de subunidade proteica, diz-se que são as mais vantajosas, pois incluem apenas peptídeos sintéticos ou proteínas recombinantes que expressam fragmentos imunogênicos específicos, excluindo a participação de vírus contagiosos, e são menos propensas a gerar os efeitos colaterais no local da inoculação. Várias proteínas estruturais expressas por SARS-CoV podem atuar como antígenos para ativar anticorpos neutralizantes e gerar resposta imune. As vacinas vetoriais recombinantes são muito eficientes e podem ser definidas como vírus vivos que são geneticamente manipulados para abrigar algum gene patogênico adicional, codificando proteínas estranhas, responsáveis por estimular a resposta imune. Os vetores virais mais comuns são o adenovírus, Poxvírus e vírus da doença de Newcastle. As vacinas atenuadas, historicamente, são as mais bem-sucedidas, pois conferem respostas imunes semelhantes à infecção natural e proporcionam imunidade duradoura. No entanto, a principal dificuldade é a reversão do patógeno para uma forma menos virulenta. Do ponto de vista da segurança, é difícil obter a aprovação regulatória e o uso dessas vacinas sem evidências é um risco. As vacinas inativadas representam um patógeno cuja capacidade de infectar e replicar foi interrompida, mas continua provocando resposta imune. Esse tipo de vacina para SARS-CoV já foi testada em humanos, foi considerada segura e suscitou anticorpos neutralizantes específicos, no entanto, a eficácia em humanos até o momento não foi relatada. Ainda há necessidade esclarecimentos sobre o comportamento do vírus e sua interação com a resposta imune do hospedeiro. Ademais, a avaliação da imunidade e memória de longo prazo de indivíduos recuperados pode ser útil no planejamento de um potencial agente profilático e terapêutico.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores não descrevem a metodologia utilizada para selecionar os estudos incluídos nessa revisão. Trazem um olhar abrangente sobre tipos de vacinas candidatas para profilaxia de COVID-19, baseado em estudos prévios de vacinas para SARS-CoV e MERS-CoV, além dos mecanismos de ação, vantagens e desafios para desenvolvimento e utilização de cada tipo.

DEXAMETASONA

PRESS RELEASE \ *REINO UNIDO*

Trata-se de press release acerca de resultados preliminares do estudo RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY). Esse ensaio tem a finalidade de testar tratamentos potenciais para

a COVID-19, incluindo baixas doses de dexametasona. Cerca de 11.500 pacientes foram inscritos em hospitais do NHS no Reino Unido. Em 8 de junho, o recrutamento para o braço da dexametasona foi interrompido, pois, na visão do Comitê Monitoramento, havia um número suficiente de pacientes inscritos para estabelecer se o medicamento tinha ou não benefício. Um total de 2.104 pacientes foram randomizados para receber dexametasona 6 mg uma vez por dia (via oral ou injeção intravenosa) por dez dias e foram comparados com 4.321 pacientes randomizados apenas para os cuidados habituais. Entre os pacientes que receberam os cuidados usuais isoladamente, a mortalidade em 28 dias foi mais alta naqueles que necessitaram de ventilação (41%), intermediária nos pacientes que precisaram apenas de oxigênio (25%) e menor entre aqueles que não necessitaram de intervenção respiratória (13%). A dexametasona reduziu as mortes em um terço nos pacientes ventilados (razão de taxas: 0,65 [IC 95% 0,48 a 0,88]; p = 0,0003) e em um quinto em outros pacientes recebendo apenas oxigênio (razão de taxas: 0,80 [IC 95%: 0,67 a 0,96]; p = 0,0021). Não houve benefício entre os pacientes que não necessitaram de suporte respiratório (razão de taxas: 1,22 [IC 95%: 0,86 a 1,75]; p = 0,14). Os autores relatam que estão trabalhando para publicar todos os detalhes o mais rápido possível. Ademais, destacam que a dexametasona reduz o risco de morte em pacientes com complicações respiratórias graves. Concluem refletindo sobre a importância de realizar ensaios clínicos de alta qualidade e basear as decisões nos resultados desses ensaios.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Como se trata de press release e não há disponibilidade do artigo científico, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Somente com a publicação do ensaio clínico randomizado será possível avaliar a robustez científica produzida e, consequentemente, o nível de confiança dos resultados.

REFERÊNCIAS

1. Hartman W R, Hess A S, Connor J. **Persistent viral RNA shedding after COVID-19 symptom resolution in older convalescent plasma donors**. Transfusion. https://doi.org/10.1111/TRF.15927
2. Montastruc J-L, Toutain P-L. **A New Drug–Drug Interaction Between Hydroxychloroquine and Metformin? A Signal Detection Study**. Drug Saf [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s40264-020-00955-y
3. Davoodi L, Jafarpour H, Kazeminejad A, Soleymani E, Akbar Z, Razavi A. **Hydroxychloroquine-Induced Stevens-Johnson Syndrome in COVID-19: A rare Case Report**. https://www.researchsquare.com/article/rs-26196/v1
4. Liang C, Tian L, Liu Y, Hui N, Qiao G, Li H, *et al.* **A Promising Antiviral Candidate Drug for the COVID-19 Pandemic: A Mini-Review of Remdesivir**. European Journal of Medicinal Chemistry. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112527.
5. Malani AN, Sherbeck JP, Malani PN. **Convalescent Plasma and COVID-19**. JAMA [Internet]. 2020 Jun 12; Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2020.10699
6. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. **Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19**. JAMA. 2020 Jun 15. doi: 10.1001/jama.2020.10245.
7. Pandey SC, Pande V, Sati D, Upreti S, Samant M. **Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2**. Life Sci. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117956
8. Oxford University News Release, 2020. **Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19**. Disponível em: https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf. Acesso em: 16/06/2020.
9. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 23: página 1-página 61

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (17 de junho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 16/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04434248/ Federação Russa	Antiviral	Favipiravir	Tratamento padrão	Ativo, não recrutando	16/06/2020	Chromis LLC; Chemical Diversity Research Institute
2	NCT04432987/ Turquia	Medicamento para fibrose cística	Pulmozyme (Dornase Alfa) em duas populações	Sem comparador	Recrutando	16/06/2020	Acibadem University; The Scientific and Technological Research Council of Turkey
3	NCT04432298/ País não declarado	Produto biológico	Pamrevlumab	Placebo	Ainda não recrutando	16/06/2020	FibroGen
4	NCT04432324/ Espanha	Imunoterapia	Globulina Imune Intravenosa	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	16/06/2020	Instituto Grifols, S.A.; Grifols Therapeutics LLC
5	NCT04432766/ País não declarado	Produto biológico	BAT2020 em escalonamento de doses	Sem comparador	Ainda não recrutando	16/06/2020	Bio-Thera Solutions
6	NCT04433013/ Singapura	Medicina Tradicional Chinesa	Lianhua Qingwen	Placebo	Ainda não recrutando	16/06/2020	Nanyang Technological University; Ministry of Health, Singapore
7	NCT04433910/ Alemanha	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	16/06/2020	Deutsches Rotes Kreuz DRK-Blutspendedienst Baden-Wurttemberg-Hessen
8	NCT04434131/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Recrutando	16/06/2020	University of New Mexico
9	NCT04431453/ País não declarado	Antiviral	Remdesivir	Sem comparador	Ainda não recrutando	16/06/2020	Gilead Sciences
10	NCT04432103/ México	Imunoterapia	Plasma convalescente em diferentes populações	Sem comparador	Ainda não recrutando	16/06/2020	Centro Medico ABC
11	NCT04433078/ EUA	Antibiótico; vasodilatador	Doxiciclina; Dipiridamol	Placebo	Ainda não recrutando	16/06/2020	Temple University
12	NCT04433546/ País não declarado	Vasodilatador	PB1046 em escalonamento de doses	Placebo	Ainda não recrutando	16/06/2020	PhaseBio Pharmaceuticals Inc.
13	NCT04431466/ Brasil	Antiparasitário	Ivermectina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	16/06/2020	Universidade Federal de Sao Carlos

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 16/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
14	NCT04433988/ Egito	Vasodilatador	Pentoxifilina	Placebo	Ainda não recrutando	16/06/2020	Sadat City University
15	NCT04432272/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	16/06/2020	William Beaumont Hospitals

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/ PROPESQ
102	13/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972